

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
**Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **63044592 A**(43) Date of publication of application: **25.02.88**

(51) Int. Cl.

**C07K 5/06  
A23L 1/236  
C07K 1/14**(21) Application number: **61187757**(22) Date of filing: **12.08.86**(71) Applicant: **TOSOH CORP**(72) Inventor: **WAKAMATSU HIDETOSHI  
IRINO SHIGEAKI  
HARADA TSUNEO  
TOKUDA AKIRA  
KOYAMA KIYOTAKA****(54) PRODUCTION OF  
ALPHA-L-ASPARTYL-L-PHENYLALANINE  
METHYL ESTER HAVING IMPROVED  
SOLUBILITY**

(57) Abstract:

PURPOSE: To suppress formation of type II crystals by drying and obtain the titled compound useful as sweeteners, etc., by granulating wet crystals of  $\alpha$ -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester under specific condition and drying the resultant granulated crystals.

CONSTITUTION: Wet crystals of  $\alpha$ -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester are initially granulated to give  $34\text{m}^2/\text{g}$  specific surface area after

drying and the resultant granulated crystals are dried, preferably at  $<80^\circ\text{C}$  temperature to afford the aimed compound. Both kneading of the wet crystals and compression degree are simultaneously preferably reduced to carry out granulation in order to increase the specific surface area of the granulated crystals to  $34\text{m}^2/\text{g}$ .

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&amp;Japio

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-44592

⑮ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑯ 公開 昭和63年(1988)2月25日

C 07 K 5/06  
A 23 L 1/236  
C 07 K 1/14

A-8318-4H  
C-2104-4B  
8318-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑰ 発明の名称 溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニン  
メチルエステルの製造方法

⑱ 特 願 昭61-187757

⑲ 出 願 昭61(1986)8月12日

⑳ 発 明 者	若 松	英 敏	山口県新南陽市大字富田2575番地
㉑ 発 明 者	入 野	滋 哲	山口県熊毛郡平生町大字平生村288番地
㉒ 発 明 者	原 田	恒 夫	山口県新南陽市大字福川1774番地の14
㉓ 発 明 者	徳 田	昭	山口県新南陽市政所4丁目6番1号
㉔ 発 明 者	小 山	清 幸	山口県光市虹ヶ丘7丁目15番12号
㉕ 出 願 人	東 ソ ー 株 式 会 社		山口県新南陽市大字富田4560番地

## 明 細 書

## 1 発明の名称

溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法

## 2 特許請求の範囲

- 1)  $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの湿結晶を乾燥して乾燥された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルを製造する方法において、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル湿結晶を乾燥時の比表面積が4  $\text{cm}^2/\text{g}$ 以上であるように造粒した後、乾燥することを経験とする溶解性の改善された、 $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法。
- 2) 乾燥を80℃未満の温度で行う特許請求の

範囲第1項記載の製造方法。

- 3) 乾燥を常圧下で行う特許請求の範囲第1項又は第2項記載の製造方法。
- 4) 乾燥を流動乾燥で行う特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれかの項記載の製造方法。
- 5) 乾燥を固定床での通気乾燥で行う特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれかの項記載の製造方法。

## 3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル（以下、アスパルテムと記載する。）を製造する方法に関するものである。

〔従来の技術〕

従来、溶解性の改善されたアスパルテムを得るために、種々の方法が試みられてきた。例えば、溶解度の高い賦形剤と共に、顆粒化する、賦形剤

と糊増剤の組合せにより糊増剤化する、又、発泡剤と中和剤の組合せにより発泡剤化する等がある。また他にアスパルテームⅡ型結晶に特定量の加水を行い、攪拌混合後、造粒して乾燥する方法等が知られている。(特開昭59-95862) アスパルテーム結晶には、Ⅰ型及びⅡ型という2種類の結晶型が存在することが知られている(特開昭59-172444及び特開昭60-37949)。Ⅱ型結晶は、Ⅰ型結晶と比較して、吸湿性が少なく、保存安定性も良いため、Ⅱ型結晶の製造方法は、多く研究されてきた。しかし、Ⅰ型結晶に着目した研究はほとんどなされていない。

[発明が解決しようとする問題点]

アスパルテームは水に対する分散性及び溶解性があまり良くない。食品の利用において、アスパルテームの分散、溶解性が悪いと、溶解するときには凝集玉を生じて、溶解操作等が困難となり時間もかかってしまう。

従来法では、一旦、水に溶解し、又は、スラリー

化したりするため、投料面、工程管理面及びエネルギー・コスト面で問題がある。また、アスパルテームを溶解度向上のために他の物質と混合すると、用途によっては、その物質の混在が問題となる場合もあるので、溶解性のよい高純度アスパルテームに対する要望が強い。

本発明者らの研究によれば、アスパルテームの前述した二つの結晶型のうち、溶解性についてはⅠ型の方がⅡ型よりもはるかに優れている。アスパルテームの固形結晶を工業的な方法で乾燥すると得られる製品は通常Ⅰ型結晶とⅡ型結晶の混合物となる。

特にアスパルテームを造粒したのち、乾燥するとⅡ型結晶が多くなる。アスパルテーム結晶は通常比較的小さな結晶体として得られ、そのまま乾燥すると粉体状となり取り扱い難いので、これを造粒して乾燥することは重要な技術である。

従って、造粒乾燥を行った場合でも実質上Ⅱ型結晶を含まない、又は、その含有量の少ないⅠ型のアスパルテームの工業的製造法を開発することも

また一つの重要な技術的課題である。

[問題点を解決するための手段及び作用]

本発明はα-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステルの固結晶を乾燥して乾燥されたα-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステルを製造する方法において、α-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステル固結晶を乾燥時の比表面積が4㎡/g以上であるように造粒した後、乾燥することを特徴とする溶解性の改善されたα-ラーアスパルチル-ラーフェニルアラニンメチルエステルの製造方法を提供するものである。

本発明の方法において、溶解性の改善されたアスパルテームを製造する際に原料として使用する固アスパルテーム結晶は、いかなる晶析方法及び分離法を用いて製造されてもよく固アスパルテーム結晶の製造法については、いっさい問わない。

すなわち、本発明の方法で用いる固アスパルテーム結晶を得るためには適当な方法によりアスパルテームを晶析させ、次いで固液分離を行って得る

ことができる。固アスパルテーム結晶を造粒した後、乾燥すると通常得られるアスパルテーム造粒物中の結晶型は、Ⅱ型結晶が顕著に増加する。

本発明者らは造粒物の比表面積が4㎡/g以上になるように造粒処理すると乾燥によるⅡ型アスパルテームの生成を低率に抑えることができることを発見して本発明に到達した。

造粒物の比表面積を4㎡/g以上にするには固アスパルテーム結晶の練りを少なく、圧縮度を小さくすることによって達成できる。得られた固アスパルテーム結晶を造粒機で処理する場合、押出し造粒、圧縮造粒等、どのタイプの造粒機を使用してもよい。

この造粒物の乾燥は、いかなる温度及び乾燥機を使用してもよい。しかし、アスパルテームは、熱に対する安定性が弱く、高温で乾燥をおこなうと容易に一部、ジクトピペラジン誘導体となる。これは、無臭で安定であるが、甘味が無く、全体的には甘味のロスとなる。また、高温時の方がアスパルテームの結晶形は、Ⅱ結晶へと転移しやすい

ので、好ましくは、80℃未満で乾燥を行う方がよい。

#### 〔実施例〕

実施例中I型比（I型とII型の合算に対するI型の比率）は、I型及びII型の標準試料を用いてその混合物を調製し、X線回折角（2θ）4.4°（I型）及び5.0°（II型）のそれぞれの特有ピークの強度比から検量線を作成し、各試料の強度比とこの検量線からその比率を求めた。

また実施例中APM結晶の溶解速度は、その粉末1gを温度20℃の蒸留水500ml中に投入、攪拌（マグネチックス・スターラー、200r.p.m.）を継続して目視により完全溶解までの時間を測定した。

#### 実施例1

遠心分離機で固液分離した固アスバルテーム結晶を2.0mm径のスクリーンを通過させ、比表面積が4ml/g以上になるように押し造粒を行った。

この造粒物（30g）を、70℃の熱風を用いた流動乾燥機で2時間乾燥した。（取出し量12.4g、水分2.0%）

一方比較のために、比表面積が4ml/g以下になるように造粒した固アスバルテーム造粒物を同様な方法で1時間乾燥した。（取出し量11.6g、水分1.7%）

第1表

実施例及び 比較例の番号	比表面積	最終水分量 (%)	溶解速度 (min)	I型比率 (%)
実施例1	5.4 ml/g	2.0	5~6	94
比較例1	3.7 ml/g	1.7	11~12	55

#### 実施例2～5

実施例1で得られた固アスバルテーム結晶を2.0mm径のスクリーンを通過させ、比表面積が4ml/g以上になるように押し造粒を行い、各種比表面積の造粒物（30g）を70℃の熱風を用いた流動乾燥機で乾燥を行った。結果を以下に示す。

第2表

実施例番号	比表面積 $\text{m}^2/\text{g}$	最終水分量 (%)	溶解速度 (min)	I型比率 (%)
実施例2	4.35	1.8	6~7	87
" 3	5.05	2.3	5~6	90
" 4	5.65	2.5	5~6	93
" 5	7.16	2.0	4~5	98

## 〔発明の効果〕

以上の説明から明らかなように、本発明によれば、工程管理上並びにエネルギー・コスト上不利な操作あるいは、他の物質と混合すること無しに溶解性の優れたアスパルテームを得ることが出来る。

本発明の方法により得られる溶解性の改善されたアスパルテームは、清涼飲料水、卓上及びその他食品用甘味剤として広く有用である。

特許出願人 東洋曹達工業株式会社

## 手続補正書

昭和61年12月11日

特許庁長官 黒田 明 様

## 1 事件の表示

昭和61年特許第187757号

## 2 発明の名称

溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法

## 3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒746 山口県新南陽市大字富田4560番地

名称 (330) 東洋曹達工業株式会社

代表者 山口 敏 明

(連絡先) 〒107 東京都港区赤坂1丁目7番7号  
東洋曹達工業株式会社 特許情報部  
電話番号 (505) 4471

## 4 補正命令の日付

白 発

## 5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6 補正の内容

## (1) 明細書6頁最下行の

「……結晶形は、II結晶へ……」を

「……結晶形は、II型結晶へ……」と訂正する。

## (2) 明細書8頁4行の

「……4  $\text{m}^2/\text{g}$  以下に……」を

「……4  $\text{m}^2/\text{g}$  未満に……」と訂正する。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成6年(1994)4月12日

【公開番号】特開昭63-44592

【公開日】昭和63年(1988)2月25日

【年通号数】公開特許公報63-446

【出願番号】特願昭61-187757

【国際特許分類第5版】

C07K 5/06 A 8930-4H

A23L 1/236 C 8114-4B

C07K 1/14 8318-4H

## 手続補正書

平成5年6月28日

特許庁長官 麻生 渡殿

### 1 事件の表示

昭和61年特許願第187757号

### 2 発明の名称

溶解性の改善された $\alpha$ -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造方法

### 3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

〒746 山口県新南陽市開成町4560番地

(330) 東ソ 株式会社

代表者 田代 国



連絡先 東京都港区赤坂1丁目7番7号

東ソ 株式会社 法務・特許部

特許室

(電話 03-3505 4471)

### 4 補正命令の日付 自発

### 5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

### 6 補正の内容

(1) 明細書7頁10～11行目、  
「その粉末」を「乾燥造粒物を磁器製乳鉢  
及び乳棒を使用して解砕した乾燥粉末」  
に訂正する。